

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Zürich
Direktor: Prof. R. Hegglin
Gemeinschaftsarbeit von C. Muller und Dr. A. Ganzoni

**Die erworbene aplastische Anämie,
unter besonderer Berücksichtigung der
Komplikationen und der Prognose**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich
vorgelegt von
CLAUDE MULLER
von Neuchâtel, Thun und Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. R. HEGGLIN

Zürich 1969

1970

Schwabe & Co · Verlag · Basel



Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Zürich
Direktor: Prof. R. Hegglin
Gemeinschaftsarbeit von C. Muller und Dr. A. Ganzoni

**Die erworbene aplastische Anämie,
unter besonderer Berücksichtigung der
Komplikationen und der Prognose**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich
vorgelegt von
CLAUDE MULLER
von Neuchâtel, Thun und Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. R. HEGGLIN

Zürich 1969

Schwabe & Co · Verlag · Basel

Sonderabdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
100. Jahrgang 1970, Nr. 10, Seite 441-450

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507220_0074

Curriculum vitae

Am 6. November 1943 als Sohn eines Arztes in Zürich geboren, habe ich am gleichen Orte die Primarschule und das Realgymnasium besucht und im Oktober 1962 mit der Maturität B abgeschlossen. Im gleichen Herbst begann ich mein Medizinstudium an der Universität Zürich, wo ich im Herbst 1963 das erste Propädeutikum, im Frühjahr 1965 das zweite Propädeutikum und im Frühling 1966 die klinische Grundfächerprüfung erfolgreich absolvierte. Nur durch das Praktikum unterbrochen habe ich sonst alle klinischen Semester an der Medizinischen Fakultät in Zürich gehört und meine Studien im Juni 1969 mit Bestehen der Eidgenössischen Fachprüfung beendet.

Zusammenfassung. Während der letzten 10 Jahre wurden auf der Medizinischen Poliklinik Zürich 23 Patienten mit erworbener aplastischer Anämie beobachtet. Davon wurden 9 als idiopathische und 14 als toxische Formen eingereiht, wovon 4 eine Exposition gegenüber Chloramphenikol aufwiesen. Die Letalität erreichte 42% und war für die beiden «ätiologischen» Gruppen gleich. Von statistisch gesicherter prognostischer Bedeutung erwies sich allein die initiale Hämoglobinkonzentration. Die Blutungstendenz ging direkt der Zahl der Thrombozyten parallel, während die Infekt-

anfälligkeit in keiner Beziehung zur Zahl der Granulozyten stand. Die häufigste Todesursache bildete die durch einen Infekt komplizierte Blutung. Tatsächlich verursachten Infekte die zusätzliche Verminderung sowohl der Granulozyten als auch der Thrombozyten. Kortikosteroidtherapie schien die Gefahr infektiöser Komplikationen nicht zu vergrössern. Die meisten Todesfälle ereigneten sich innerhalb 2 Jahren nach Diagnosestellung; keiner der Verstorbenen erlebte eine anhaltende Besserung des hämatologischen Befundes. Trat ein solcher ein, betraf die Erholung nach durchschnittlich 1 Jahr die Erythropoiese und die Granulo-

poiese, erst nach 3–4 Jahren die Thrombopoiese. Höhere Steroiddosen schienen mit einer geringeren Letalität einherzugehen als niedrige. Bei keinem der 13 diesbezüglich untersuchten Patienten liess sich die Diagnose einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie objektivieren.

Summary. Over the last decade 23 cases of aplastic anemia have been observed at the Outpatients Clinic, University of Zürich. Nine were classified as idiopathic and 14 were related to toxic effects of various drugs, among which chloramphenicol was the commonest (4 cases). In both groups the mortality rate was 42%. Statistical analysis revealed the severity of initial anemia as the sole parameter of prognostic significance. A correlation was found between the number of circulating platelets and the bleeding tendency, whereas no such relationship existed between the number of granulocytes and the frequency of infectious complications. The most important cause of death was bleeding accompanied by infection. Bacterial infections, in fact, lowered both the number of granulocytes and platelets. Corticosteroid therapy did not increase the risk of infectious complications. The majority of fatalities were noted over the first two years of the disease. In none of the fatal cases was a consistent improvement of the hematological findings seen. Erythropoiesis and granulopoiesis were always first to recover, followed by thrombopoiesis, the intervals from the start of the disease being 1 and 3–4 years respectively. Treatment with high doses of corticosteroids appeared to reduce mortality. In none of 13 patients reinvestigated at the time of this study was paroxysmal nocturnal hemoglobinuria detected.

Die erworbene aplastische Anämie ist eine Erkrankung des Knochenmarks, der ungenügende Produktion der medullären Zellen zugrunde liegt [37]. Synonyme Bezeichnungen sind Panmyelopathie, Panmyelophthise und Panzytopenie. Dem Spektrum der Krankheit wird keiner dieser Begriffe voll gerecht; indessen hat sich in der angelsächsischen Literatur die Bezeichnung aplastische Anämie durchgesetzt. Unterschieden werden toxische und idiopathische Formen. Die Diagnose setzt den Ausschluss anderer mit Panzytopenie einhergehender Krankheiten voraus. Das Leiden ist selten, die Prognose stets ernst. Die therapeutische Beeinflussbarkeit ist gering und im Einzelfall kaum voraussehbar.

Als Grundlage zur vorliegenden Arbeit dienen 23 eigene Beobachtungen der letzten 10 Jahre. Wesentlichstes Ziel der Studie bildete die Suche nach prognostischen Kriterien und die Analyse der Komplikationen in bezug auf den Schweregrad der Krankheit und auf die durchgeführten therapeutischen Massnahmen. Ausserdem gab die neuerdings geäusserte Vermutung eines Zusammenhangs zwischen aplastischer Anämie und paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie Anlass zur diesbezüglichen Untersuchung aller erreichbaren Patienten.

Krankengut

Alle zwischen dem 1. Jan. 1958 und 1. Juni 1968 an unserer Klinik beobachteten Patienten mit erworbener aplastischer Anämie wurden in die Studie einbezogen. In jedem Fall beruhte die Diagnose auf mehrfachen Blutuntersuchungen und dem Knochenmarkausstrich. Nach Ausschluss anderer Erkrankungen war das gleichzeitige Bestehen einer Anämie, Granulozytopenie und Thrombopenie für die Diagnose massgebend. Als untere Grenzwerte der Norm [37] galten eine Hämoglobinkonzentration von 13 g% bei Männern und 12 g% bei Frauen, eine Leukozytenzahl von 4000/mm³ bzw. eine Granulozytenzahl von 2500/mm³ und eine Thrombozytenzahl von 150 000/mm³. Eine Patient war nach 3wöchiger Beobachtungszeit gestorben, die übrigen hatten zwischen 4 Monaten und mehreren Jahren unter ambulanter und stationärer Kontrolle gestanden. Zum Zeitpunkt der Studie waren von den 23 Patienten 10 gestorben. In 9 Fällen war eine Autopsie durchgeführt und die klinische Diagnose bestätigt worden. Zwölf der 13 lebenden Patienten liessen sich zwischen Februar und Mai 1968 nachuntersuchen.

Methoden

Die Erythrozyten- und Leukozytenzählung erfolgte vor 1964 mit dem Hämozytometer, nachher elektronisch (Coulter Counter Modell A). Das Hämoglobin wurde spektrophotometrisch als Zyanmethämoglobin bestimmt. Die Zählung der Thrombozyten erfolgte nach einer direkten Methode in der Zählkammer. Die Retikulozyten (R) wurden mit Brillantkresylblau gefärbt und ihre Zahl für den Grad der Anämie korrigiert. Dabei galten für die beiden Geschlechter 16 bzw. 13 g% Hämoglobin (Hb) als Norm:

$$R, \%_{\text{korr}} = \frac{R (\%) \times \text{Hb (g\%)}}{16 \text{ (bzw. 13)}}$$

Alle Markausstriche wurden zum Zeitpunkt der Studie vom gleichen Untersucher (A.G.) in bezug auf den Zellgehalt mit einem der folgenden Begriffe etikettiert: leer, hypoplastisch, normal oder hyperplastisch.

Die alkalische Leukozytenphosphatase wurde nach der Methode von MENTEN u. Mitarb. bestimmt [23]. Die blutchemischen Analysen verdanken wir dem Medizinisch-Chemischen Zentrallaboratorium (PD. Dr. H. ROSENMUND), die Messung der Erythrozytenporphyrine Herrn Dr. ZIEGLER von der Dermatologischen Universitätsklinik Basel und diejenige des fetalen Hämoglobins Herrn Prof. H. R. MARTI vom Kantonsspital Aarau. Bei den im Laufe dieser Studie nachuntersuchten Patienten wurde das Serumeisen und die totale Eisenbindungskapazität nach der Methode von MORGAN und CARTER gemessen [26]. In einigen Fällen erfolgte die Bestimmung der ⁵¹Cr-Überlebenszeit der Erythrozyten (Isotopenlabor der Medizinischen Universitätsklinik).

Die Untersuchung auf das Bestehen einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie war bei 11 Patienten möglich; dabei fand in allen Fällen der Wärmeresistenztest [14], der Sugar Water Test [12] und der modifizierte Acidified Serum Test [11] Verwendung.

Die Beurteilung der Krankheitsverläufe erforderte die Aufstellung bestimmter Kriterien. Trat für alle drei Zellreihen dauernde Normalisierung ein, war von Remission die Rede, traf dies nur für eine Zellreihe zu, von Teilremission. Der Begriff Besserung fand Anwendung, wenn eine der folgenden Bedingungen während minimal 3 Monaten erfüllt war: Abnahme des Transfusionsbedarfs um 50%, Anstieg der Hämoglobinkonzentration um 25%, Verdoppelung der Granulozyten- oder Thrombozytenzahl, oder gleichzeitige Veränderung mehrerer dieser Kriterien.

Zur statistischen Analyse der Ergebnisse wurde je nach Problemstellung der χ^2 -Test oder der T-Test benützt. Als Signifikanzgrenze galt ein $P < 0,05$.

Resultate

Alter und Geschlecht. – Von den 23 Patienten waren 9 männlichen und 14 weiblichen Geschlechts. Zum

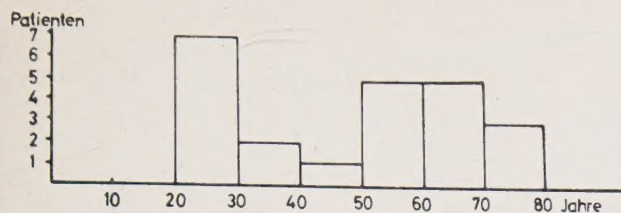


Abb. 1. Altersverteilung der 23 von 1958 bis 1968 beobachteten Patienten mit aplastischer Anämie.

Zeitpunkt der Diagnose war der jüngste Patient 20, der älteste 78 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 48 Jahre. Die Altersverteilung liess zwei Häufigkeitsgipfel erkennen, einen zwischen 20 und 30 Jahren, den zweiten um das 60. Lebensjahr (Abb. 1).

Ätiologie und ihre Bedeutung für die Prognose. – 9 Patienten liessen anamnestisch eine Exposition gegenüber bekannten Noxen [5, 36] vermissen und wurden als Fälle idiopathischer aplastischer Anämie eingereiht. 4 Patienten hatten Chloramphenikol eingenommen (Nr. 1, 3, 6 und 15, vgl. Abb. 11), 3 Patienten Phenazetin (Nr. 2, 12 und 20) und je 1 Patient Methyl-diphenylhydantoin (Nr. 23), Phenylbutazon (Nr. 17), Carbutamid (Nr. 8), Chlordiazepoxyd (Nr. 7) und Nitrofuranderivate (Nr. 13); ein Patient war gleichzeitig mit Gold (Fosfocrisolo) und Butazolidin behandelt worden (Nr. 5), und eine weitere Patientin machte neben der Einnahme zahlreicher Medikamente sehr reichlichen Gebrauch von Kosmetika (Nr. 19). Die Gruppe der toxischen Markschädigungen umfasste demnach 14 Patienten. Die Überlebensrate der beiden «ätiologischen» Kollektive war nicht signifikant verschieden (Abb. 2). Die meisten Todesfälle ereigneten sich innerhalb der ersten 2 Jahre nach Stellung der Diagnose. Die Hämoglobinkonzentration, die Zahl der Retikulozyten, Granulozyten und Thrombozyten wie-

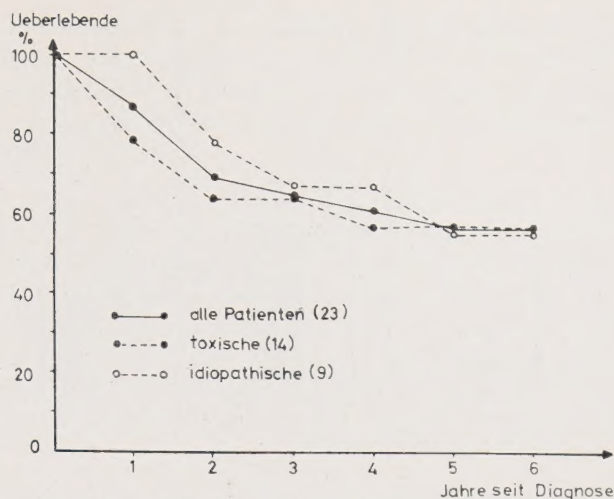


Abb. 2. Überlebensrate von 23 von 1958 bis 1968 beobachteten Patienten mit aplastischer Anämie in Beziehung zur Ätiologie.

sen zwischen den beiden Gruppen weder zum Zeitpunkt der Diagnose noch beim Vergleich der niedrigsten registrierten Werte signifikante Unterschiede auf. Von den 4 durch Chloramphenikol bedingten Markschädigungen nahmen 3 einen tödlichen Verlauf; der vierte Patient (Nr. 15) befindet sich seit 28 Monaten in einer Teilremission, die sich aber auf die Hämoglobinkonzentration beschränkt, während die Granulozytenzahl immer noch unter 1000 und die Thrombozytenzahl unter 15 000/mm³ liegt.

Bedeutung der hämatologischen Befunde für die Prognose. – Die Hämoglobinkonzentration bei der ersten Untersuchung betrug für die letal ausgehenden Fälle im Mittel 7,9 g%, für die Überlebenden 10,1 g%. Die niedrigsten im Verlauf der Krankheit gemessenen Werte der beiden prognostischen Gruppen waren 4,6 bzw.

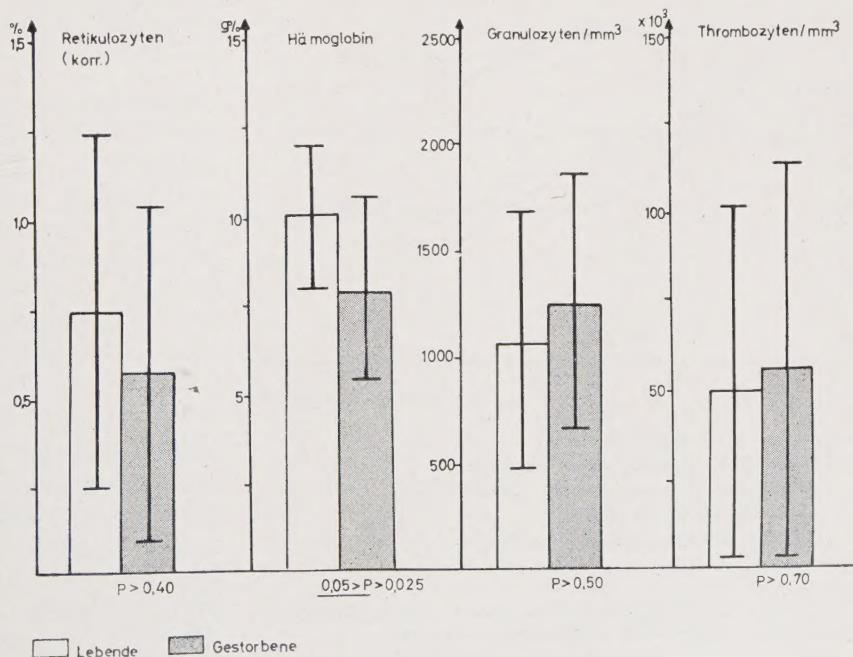


Abb. 3. Hämatologische Werte anlässlich der ersten Untersuchung bei den 23 von 1958 bis 1968 beobachteten Patienten mit aplastischer Anämie, getrennt nach den Überlebenden (weiss) und den Gestorbenen (grau).

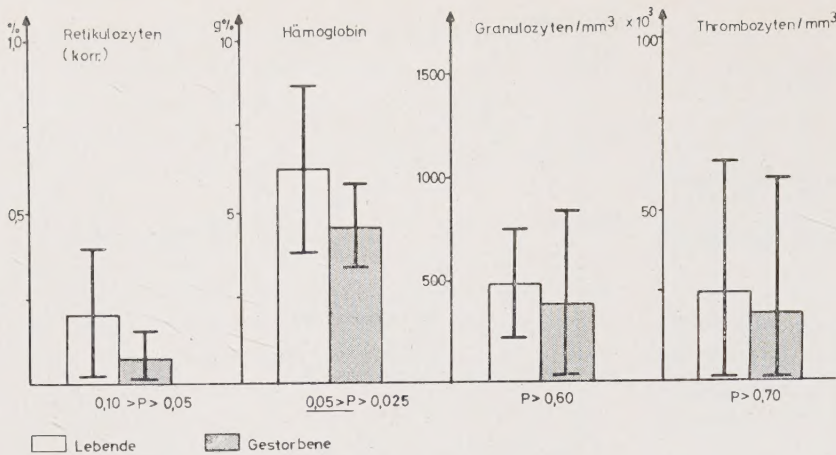


Abb. 4. Die tiefsten während des Krankheitsverlaufs gemessenen hämatologischen Werte bei den Überlebenden (weiss) und den Gestorbenen (grau).

6,3 g%. Diese Unterschiede im Grad der Anämie erwiesen sich als statistisch signifikant, was für die Zahl der Retikulozyten, Granulozyten und Thrombozyten nicht zutraf (Abb. 3 und 4).

Empirisch gefundene Grenzwerte der Zahlen der zirkulierenden Zellen und der Hämoglobinkonzentration liessen zwei hinsichtlich der Überlebensrate verschiedene Patientenkollektive erkennen (Abb. 5). Lag die initiale Hämoglobinkonzentration über 8 g% oder sanken die Granulozyten- oder Thrombozytenzahlen nie unter 200 bzw. 4000/mm³, so betrug die Letalität während der ersten 5 Jahre nach Stellung der Diagnose 25%, dagegen 70%, wenn eine dieser Bedingungen nicht erfüllt war.

Die Knochenmarkausstriche von 6 Patienten zeigten normalen oder gesteigerten Zellgehalt, in 17 Fällen bestand Hypoplasie bis Aplasie. Die erste Gruppe schien eine etwas günstigere Prognose aufzuweisen.

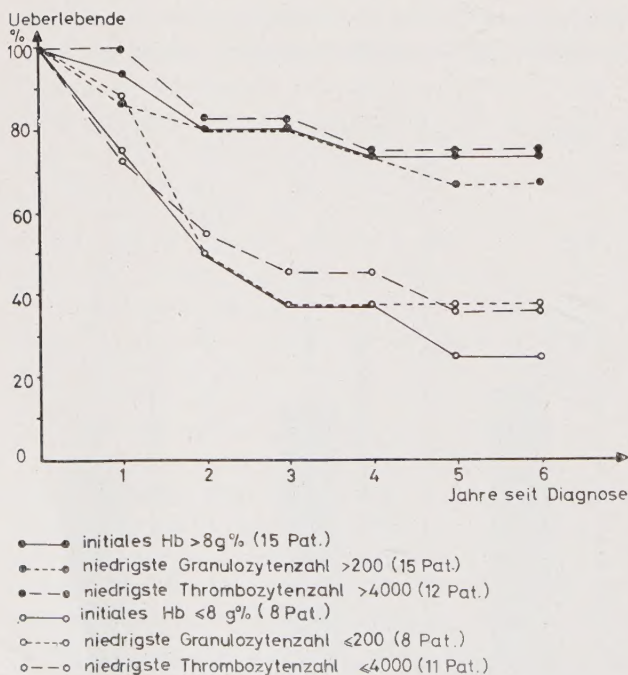


Abb. 5. Die Überlebensrate in Beziehung zu verschiedenen empirisch aufgestellten hämatologischen Grenzwerten.

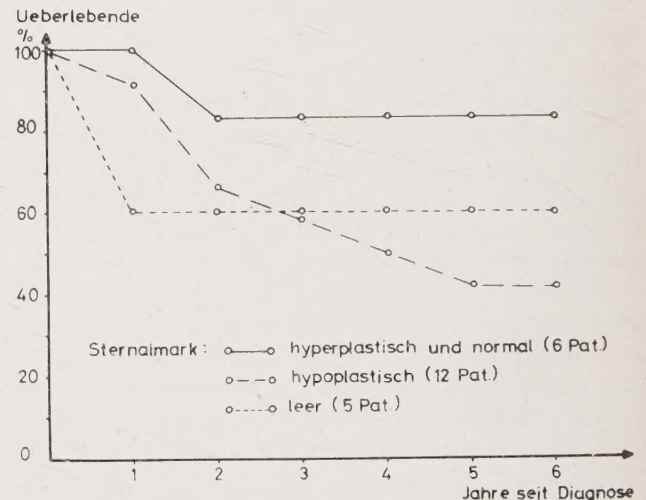


Abb. 6. Überlebensrate in Beziehung zum Zellgehalt des Knochenmarkausstrichs. Bei mehrfacher Untersuchung wurde der zellärmste Befund berücksichtigt.

Dieser Unterschied war aber nicht signifikant (Abb. 6), im Gegensatz zu den tiefsten mittleren Hämoglobinwerten von 7,4 bzw. 4,9 g%. Die Granulozyten liessen eine derartige Beziehung zum Markbefund vermissen.

Komplikationen und ihre Beziehung zum hämatologischen Befund. – Als Komplikationen galten Blutung und Infektion. Das isolierte Bestehen petechialer Hautveränderungen ohne eigentliche Blutverluste wurde nicht als Komplikation gewertet. Bei Beeinträchtigung des Allgemeinzustands war von schweren Komplikationen die Rede. Kein einziger Krankheitsverlauf blieb frei von Komplikationen. Zwanzig, d. h. 87% aller Patienten erlebten Blutungen, davon 12 auch Infekte. Fünfzehn oder 65% der Patienten durchliefen Infekte und davon wiederum 12 auch Blutungen. In 2 Fällen bildeten Blutungen und 1mal ein Infekt die alleinige Todesursache; bei 4 Patienten war die tödliche Blutung mit Infektion kombiniert (Tab. 1).

Zwischen dem Grad der Granulozytopenie und der Häufigkeit und Schwere komplizierender Infekte fehlte jede Korrelation (Tab. 2). Demgegenüber stand das Risiko für Blutungen in statistisch signifikanter Bezie-

Tabelle 1
Anzahl, Art und Schweregrad der Komplikationen und ihre Beziehung zur Kortikosteroidtherapie

	Episoden unter Kortikosteroiden	Episoden ohne Kortikosteroide
Blutungen total (20 Patienten [87%])	28	25
leicht	22	18
schwer	6	7
letal: nur Blutung	1	1
Blutung und Infekt	2	2
Infekte total (15 Patienten [65%])	16	23
leicht	9	13
schwer	7	10
letal: nur Infekt	1	0
Infekt und Blutung	2	1
Total	44	48

Tabelle 2
Häufigkeit von Infekten in Beziehung zur Granulozytenzahl (Mittelwert $\pm$ 1 SD): a) anlässlich der ersten Untersuchung, b) zur Zeit des tiefsten während des Krankheitsverlaufs gemessenen Werts

	Patientenzahl	Initiale Granulozytenzahl (pro mm ³)	Niedrigste Granulozytenzahl (pro mm ³)
Infekte: total	15	1209 $\pm$ 594	510 $\pm$ 360
leicht	4	1003 $\pm$ 677	408 $\pm$ 172
schwer	11	1285 $\pm$ 578	547 $\pm$ 409
Kein Infekt ...	8	1059 $\pm$ 753	299 $\pm$ 384
		P > 0,40	P > 0,01

Tabelle 3
Häufigkeit von Blutungen in Beziehung zur Thrombozytenzahl (Mittelwert $\pm$ 1 SD): a) anlässlich der ersten Untersuchung, b) zur Zeit des tiefsten während des Krankheitsverlaufs gemessenen Werts

	Patientenzahl	Initiale Thrombozytenzahl (pro mm ³ · 10 ³)	Niedrigste Thrombozytenzahl (pro mm ³ · 10 ³)
Blutung: total	20	26,9 $\pm$ 36,2	10,8 $\pm$ 15,0
leicht	12	40,4 $\pm$ 37,0	15,4 $\pm$ 18,2
schwer	8	31,5 $\pm$ 36,6	3,8 $\pm$ 1,9
Keine Blutung	3	160,0 $\pm$ 31,0	112,0 $\pm$ 22,5
		P < 0,001	P < 0,001 _a

hung zur Zahl der Thrombozyten, sowohl zum Wert anlässlich der ersten Untersuchung als auch zum tiefsten je beobachteten (Tab. 3). Thrombozytenzahlen über 60 000/mm³ gingen nie mit Blutungen einher. Komplikationen jeder Art verschlechterten die hämatologische Situation in systematischer Weise. So erfuhr die Plättchenkonzentration durch Infektion und Blu-

tung eine zusätzliche Senkung, die besonders ausgeprägt war, wenn beide Komplikationen *simultan* bestanden (Abb. 7, 8 und 9). Zudem verursachten Infekte einen signifikanten Rückgang der Granulozytenzahl (Abb. 10).

Die Beziehung zwischen aplastischer Anämie und paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie. – Zum Zeitpunkt der Studie liessen sich 11 überlebende Patienten auf das Bestehen einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie nachuntersuchen (Nr. 5, 7, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 21 und 23). Die Krankheitsdauer dieser Patienten betrug zwischen 1 und 9 Jahren, im Mittel 3,5 Jahre. Bei 3 Patienten fiel der Wärmeresistenztest

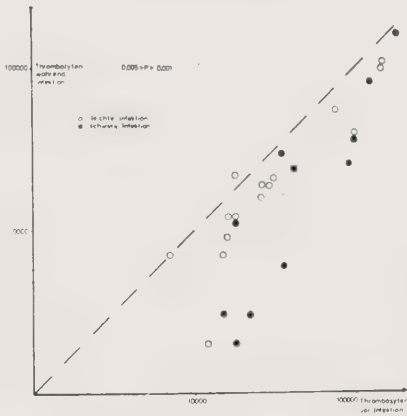


Abb. 7. Beeinflussung der Thrombozytenzahl durch komplizierende Infekte.

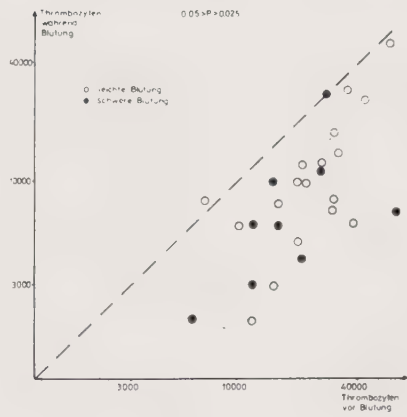


Abb. 8. Beeinflussung der Thrombozytenzahl durch komplizierende Blutung.

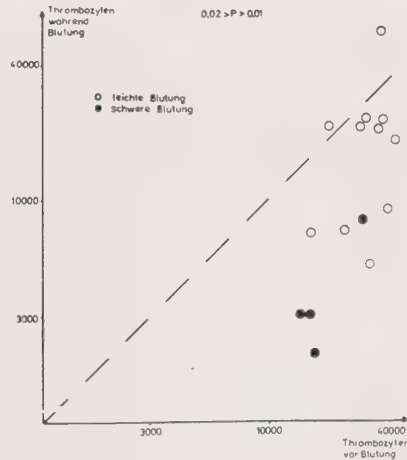


Abb. 9. Beeinflussung der Thrombozytenzahl durch Blutung mit komplizierendem Infekt.

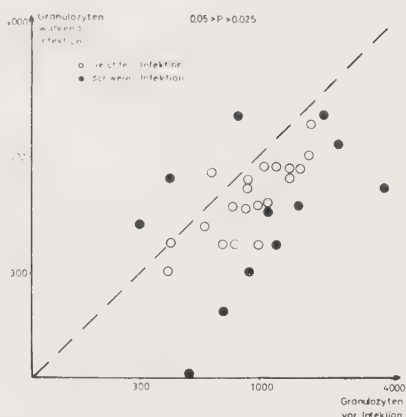


Abb. 10. Beeinflussung der Granulozytenzahl durch komplizierende Infekte.

positiv aus (Nr. 7, 15 und 16), im Gegensatz zum negativen Sugar Water Test und Acidified Serum Test. Bei 2 weiteren Patienten (Nr. 10 und 22) war zu einem früheren Zeitpunkt der Acidified Serum Test ebenfalls negativ ausgefallen. In keinem einzigen Fall liess sich demnach die Diagnose einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie etablieren.

Spezielle hämatologische und blutchemische Befunde (Tab. 4). – Von wenigen Ausnahmen abgesehen war das mittlere Erythrozytenvolumen erhöht. Bei 8 Patienten wurde die Überlebenszeit der Erythrozyten mit ⁵¹Cr bestimmt und mässig bis deutlich verkürzt gefunden. In 7 Fällen erfolgte die quantitative Bestimmung des fetalen Hämoglobins; es war mit einer Ausnahme vermehrt und betrug im Mittel 4,5% mit

Schwankungen zwischen 1,4 und 8,8%. Bei 4 von 5 Patienten zeigten die Erythrozytenporphyrine, sowohl die Koproporphyrine als auch die Protoporphyrine, erhöhte Werte. Die Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase schwankte während des Krankheitsverlaufs erheblich und lag bei einzelnen Patienten sowohl unter als auch über der Norm. In der Mehrzahl der Fälle war sie allerdings vermehrt. Auch die Serum-eisenwerte waren wenig konstant; wesentlich ist, dass nur bei 4 Patienten nie erhöhte Werte vorlagen, wobei die gleichzeitige Bestimmung der totalen Eisenbindungskapazität ausblieb, so dass keine Aussage über den Transferrinsättigungsgrad möglich war. Das Serum-bilirubin lag meistens im unteren Normbereich, nicht selten darunter; 4 Patienten allerdings wiesen zeitweise Erhöhung auf.

Krankheitsverlauf, Therapie und therapiebedingte Komplikationen. – Eine Übersicht über den Krankheitsverlauf aller 23 Patienten, die von 1958 bis 1968 beobachtet wurden, vermittelt Abb. 11. Nur 1 Patient (Nr. 5) ging nach 7monatiger Panzytopenie und 42monatiger Teilremission in vollständige Remission über. Vier Patienten erlebten bis zum Abschluss der Studie eine Teilremission (Nr. 7, 21, 22 und 23), 4 weitere eine anhaltende Besserung (Nr. 13, 15, 16 und 19) (Definition der Begriffe siehe Abschnitt Methoden). Die Periode der Panzytopenie bei diesen beiden Gruppen dauerte durchschnittlich 10 bzw. 13 Monate. Bei keinem der 10 letalen Krankheitsverläufe war eine Teilremission

Tabelle 4

Spezielle hämatologische und blutchemische Befunde. MCV = mittleres Erythrozytenvolumen (Hämatokrit/Erythrozytenzahl), T_{1/2} = Halbwertszeit, HbF = fetales Hämoglobin, Ec = Erythrozyt, ALP = alkalische Leukozytenphosphatase, TIBC = totale Eisenbindungskapazität. In Klammern der bei einzelnen Patienten gemessene Bereich.

Fall-Nr. Alter (J.) Geschlecht	MCV (μ ³)	⁵¹ Cr T _{1/2} d. Ec (Tage)	HbF (%)	Ec-Pro- topor- phyrin (μg%)	Ec-Ko- porpor- phyrin (μg%)	ALP	Serumeisen (μg%)	TIBC (μg%)	Serum- bilirubin (mg%)
Norm	78–94	22–30	0–0,75	19–53	0–1,6	40–100	70–150	280–400	0,3–1,3
1. 55 ♂	123		1,4			421	200		0,9
2. 77 ♀	86						90		0,4
3. 35 ♂	105						240		0,4
4. 56 ♀	100	18		147	28	102 (10–194)	220 (50–390)		4,5 (0,9–8,8)
5. 48 ♂	92			166	24		207 (43–370)	180	0,7
6. 23 ♀	93			82	8	259	133 (85–180)		0,2
7. 59 ♀	88						100 (90–100)	348	0,3
8. 75 ♀	100					10 (4–15)	151 (100–201)	360	1,3 (0,1–2,5)
9. 60 ♀	113						153 (70–236)	276	0,7
10. 78 ♀	104						191 (170–212)		2,5 (0,5–4,4)
11. 24 ♂	129	16	6,3			292	207 (163–250)	309	0,4
12. 27 ♂	112	17	5,7	50			99 (45–153)	369	0,3
13. 64 ♀	88					26 (4–47)	163 (100–225)	222	0,3
14. 65 ♀	89	15	1,7			115 (9–220)	320	419	1,8 (0,4–3,1)
15. 53 ♀	95					101 (8–121)	86 (76–95)	312	0,4
16. 20 ♂	100	8	7,0	54	1,7	245	218 (170–265)	406	0,8
17. 65 ♂	123					35 (2–68)	100	282	0,6
18. 62 ♀	96					128 (96–160)	266 (240–291)	303	0,6
19. 22 ♀	129					189 (156–221)	124 (90–158)	408	0,3
20. 34 ♀	100		8,8			150	188 (100–275)		0,3
21. 55 ♂	106	17				108 (74–142)	183 (86–280)	409	0,5
22. 20 ♂	133	14	0,7			215 (70–359)	230 (207–252)	231	0,6
23. 26 ♀	111	10				236	270 (170–370)	366	0,4

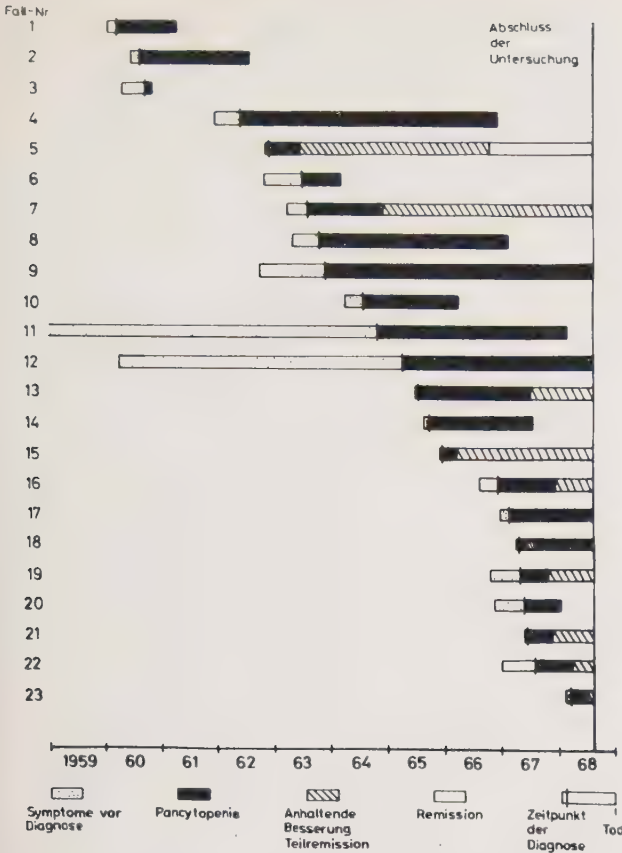


Abb. 11. Übersicht über den Verlauf der 23 von 1958 bis 1968 beobachteten Fällen von aplastischer Anämie.

oder anhaltende Besserung zu beobachten gewesen; die mittlere Dauer der Panzytopenie betrug in dieser Gruppe 23 Monate. Zwei der noch lebenden Patienten (Nr. 9 und 18) und 8 der verstorbenen durchliefen Phasen vorübergehender Besserung.

Sieben der 10 verstorbenen Patienten erlagen Komplikationen der aplastischen Anämie: 2mal führten Blutungen, 1mal ein Infekt und in 4 Fällen durch Infekte komplizierte Blutungen zum Tode. Zwei Patienten starben an Herzinsuffizienz, einer erlag einem Coma hepaticum im Anschluss an eine langdauernde Leberaffektion unklarer Genese.

Bei den 9 Patienten, welche bis zum Abschluss der Studie die Normalisierung zum mindesten eines Zellsystems erlebten, betraf dies 8mal die Erythropoiese (Nr. 5, 7, 15, 16, 19, 21, 22 und 23), 5mal die Granulopoiese (Nr. 5, 13, 21, 22 und 23) und nur 2mal die Thrombopoiese (Nr. 5 und 7). Vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zur Normalisierung verstrichen dabei im Mittel 286, 303 bzw. 1380 Tage.

Als symptomatische Behandlung galt in erster Linie die Verabreichung von Bluttransfusionen. In einem einzigen Fall erfolgte auch die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (Nr. 20). Demgegenüber wurde die Medikation von Kortikosteroiden (bei 19 Patienten) und von Androgenen (ebenfalls bei 19 Patienten) als «gezielte» therapeutische Massnahme betrachtet; bei 15 Patienten wurden beide Hormone zusammen

verabreicht. Fünf Patienten erhielten Injektionen von Phytohämagglutinin. Ein Patient mit toxischer Markschädigung nach Gold- und Butazolidintherapie (Nr. 5) wurde mit BAL-Injektionen und EDTA-Infusionen behandelt. In einem einzigen Fall erfolgte die Splenektomie (Nr. 20).

Wenn von Therapieeffekten die Rede ist, kann damit nichts anderes verstanden sein als ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Medikation und objektiv fassbarer Veränderung des hämatologischen Befundes. Als Ansprechen auf die Therapie wurde gewertet, wenn die für den Begriff der Besserung geforderten Bedingungen für eine Dauer von wenigstens 3 Monaten erfüllt waren. Der Zeitpunkt des therapeutischen Ansprechens erwies sich als prognostisch bedeutsam. Bei 10 Patienten, die bereits nach durchschnittlich 50 Tagen den Transfusionsbedarf um 50% verminderten, die Hämoglobinkonzentration um 25% steigerten oder die Granulozytenzahl verdoppelten, erwies sich die Besserung als vorübergehend; in 6 Fällen, bei denen dies nach durchschnittlich 180 Tagen der Fall war, als anhaltend. Für die Thrombozytenzahl bestand die gleiche Beziehung, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Die Gegenüberstellung der über je 3 Monate vor und nach Behandlungsbeginn gemittelten Retikulozytenzahlen zeigte zwischen 6 anhaltend und 9 vorübergehend gebesserten Patienten einen signifikanten Unterschied. Bei der ersten Gruppe stiegen die Retikulozyten von 0,38 auf 1,55%, bei der zweiten von 0,61 auf 0,81%. Ein derartiges Verhalten war für kein anderes Kriterium nachweisbar.

Die Verabreichung von Kortikosteroiden schien die Anfälligkeit für Infekte nicht zu steigern (s. Tab. 1). Insgesamt wurden 16 Infektperioden während Kortikosteroidzufuhr registriert, 23 ohne eine solche. Auch der Schweregrad der infektiösen Komplikationen war ohne Beziehung zur Kortikosteroidtherapie. In diesen Zahlen blieben die Summen der individuellen Therapieperioden bzw. der Behandlungspausen allerdings ohne Berücksichtigung. Indessen machten von 4 unbehandelten Patienten deren 3 zusammen 4 Infekte durch, während unter 19 behandelten Fällen 7 infektfrei blieben und die übrigen 12 Patienten 35 Infektperioden durchliefen.

Bei der einzigen splenektomierten Patientin (Nr. 20) war der Eingriff von vorübergehender Besserung gefolgt. Die Zahl der Granulozyten und Thrombozyten stieg unmittelbar nach dem Eingriff, wenig später auch jene der Retikulozyten. Die massiven Blutungen hörten auf, was die Unterbrechung der täglichen Bluttransfusionen erlaubte. Zwei Monate später sank die Plättchenkonzentration wieder ab, die hämorrhagische Diathese setzte erneut ein, und die Patientin erlag generalisierten Blutungen.

Diskussion

Die beschränkte Lebensdauer der zirkulierenden Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten erfordert die kontinuierliche proliferative Aktivität des

hämapoietischen Gewebes. Eine pathologische Verminderung der Zellproduktion kann eine oder mehrere der myeloiden Zellreihen umfassen. Ist dies für alle drei der Fall, resultiert Panzytopenie. Lässt sich dafür keine Ursache erkennen oder liegt eine Markschädigung vor, die sich kausal mit exogenen Faktoren in Zusammenhang bringen lässt, welche nicht dosisabhängig und reproduzierbar zur Markschädigung führen, so liegt eine idiopathische oder toxische aplastische Anämie vor. Die Unterscheidung zwischen den beiden Formen ist sehr oft problematisch. Als Noxen kommen stets in erster Linie Medikamente in Betracht; die Mehrzahl der Patienten weist eine medikamentöse Exposition auf, sehr viele Stoffe wurden mit gelegentlicher Markschädigung in Zusammenhang gebracht, aber nur für wenige ist dieser Zusammenhang gesichert.

Aus unserem Krankengut von 23 Patienten mit erworbener aplastischer Anämie wurden 14 in die Gruppe der toxischen Formen eingereiht. Für die Fälle mit Exposition gegenüber Chloramphenikol, Phenylbutazon, Gold, Carbutamid und Methylphenylhydantoin bestehen diesbezüglich wenig Zweifel [5, 36]. Der Zusammenhang zwischen Panzytopenie und Medikament für jene Patienten, welche Phenazetin, Chlordiazepoxyd (Librium) und Nitrofuranderivate eingenommen hatten, kann lediglich als wahrscheinlich angesehen werden [5, 36]. Über den Mechanismus der Markschädigung besteht keine Klarheit. Die Kenntnis, dass die myeloiden hämapoietischen Zellen aus undifferenzierten Vorläuferkompartimenten hervorgehen, denen eine gemeinsame «Stammzelle» eigen ist [38], liess vermuten, dass an dieser Stelle die Schädigung einsetzt [5]. Experimentelle Untersuchungen sprechen ausserdem für die Möglichkeit, dass auch Stromaanteile des blutbildenden Gewebes, insbesondere Strukturen der Mikrozirkulation, für die Aplasie verantwortlich sein könnten [19]. Grundsätzlich werden diskutiert: der akzentuierte pharmakologische Effekt des verabreichten Medikaments, ein durch dieses in Gang gesetzter immunologischer Prozess oder die angeborene Abnormalität der Vorläuferzelle selber [5]. Zur Erklärung der unterschiedlichen toxischen Wirkung gewisser Medikamente ist sicher auch die individuell stark variierende Abbaurate in Erwägung zu ziehen [34].

Die Letalität unserer über eine Zehnjahresperiode beobachteten Fälle betrug 42%. Die meisten Todesfälle erfolgten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung. Da 6 lebende Patienten noch weniger als zwei Jahre in Beobachtung stehen, ist mit einem weiteren Anstieg der Letalität zu rechnen. Unter 254 Fällen aus der Literatur erreichte diese denn auch 67% [16, 21, 24, 30, 33, 35].

In Übereinstimmung mit MOHLER und LEAVELL [24] sowie SCOTT u. Mitarb. [30] war in unserem Krankengut die Überlebensrate der beiden «ätiologischen» Gruppen nahezu identisch. Demgegenüber berichteten VINCENT und DE GRUCHY über eine bessere Prognose der toxischen Formen [35]. Die Altersverteilung zeigte,

andere Autoren [30, 33] bestätigend, Häufigkeitsgipfel zwischen 20 und 30 und zwischen 60 und 70 Jahren. Die Frauen waren in unserer Serie etwas häufiger betroffen. Die diesbezüglichen Angaben der Literatur sind unterschiedlich und legen, zusammengenommen, gleiche Häufigkeit für beide Geschlechter nahe [24, 30, 33, 35].

Auf der Suche nach prognostischen Kriterien fanden die Zellzahlen (bzw. die Hämoglobinkonzentration) anlässlich der Diagnosestellung, die niedrigsten während des Krankheitsverlaufs registrierten Werte sowie der Zellgehalt der Knochenmarkausstriche Berücksichtigung. Die Hämoglobinkonzentration erwies sich als das zuverlässigste Kriterium. Mit 7,9 bzw. 10,1 g% zeigten die initialen Werte für die später tödlich verlaufenen Fälle bzw. die überlebenden Patienten eine statistisch signifikante Differenz; dasselbe traf zu für die tiefsten je gemessenen Werte von 4,6 bzw. 6,3 g%. Die Zahlen der Retikulozyten, Granulozyten und Thrombozyten liessen jede prognostische Bedeutung vermissen. Kranke mit normalem oder gesteigertem Zellgehalt des Knochenmarks schienen eher zu überleben als solche mit Hypoplasie und Aplasie. Diese Differenz liess sich statistisch allerdings nicht sichern; die niedrigsten Hämoglobinspiegel der beiden «zytologischen» Gruppen waren aber doch signifikant verschieden. Der Befund überrascht, da die Verteilung hämapoietisch aktiven Knochenmarks bei aplastischer Anämie oft herdförmig ist [13] und deshalb das Resultat einer einzigen Punktionsstelle die funktionelle Kapazität des Marks kaum repräsentiert.

Zwischen den initialen und tiefsten Thrombozytenzahlen und der Letalität liess sich keine direkte Beziehung nachweisen. Demgegenüber nahm die Frequenz hämorrhagischer Komplikationen mit abnehmender Plättchenkonzentration in signifikanter Weise zu. Lag die Thrombozytenkonzentration über $60\,000/\text{mm}^3$, so wurden nie Blutungen beobachtet. Die Zahl der Granulozyten schliesslich liess auch eine Beziehung zu infektiösen Komplikationen vermissen. Indessen waren auf Grund empirisch festgelegter hämatologischer Grenzwerte doch zwei prognostisch unterschiedliche Patientengruppen erkennbar: Ungünstig waren die Lebensaussichten, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs die Granulozyten unter $200/\text{mm}^3$ oder die Thrombozyten unter $4000/\text{mm}^3$ absanken oder die initiale Hämoglobinkonzentration weniger als 8 g% betrug.

Direkte Todesursache war meist die unmittelbare Folge der Panzytopenie, d. h. Blutung und Infekt. Dabei erfuhr die hämatologische Situation durch beide Komplikationen mit grosser Regelmässigkeit eine zusätzliche Verschlechterung. Blutungen setzten die Zahl der zirkulierenden Thrombozyten weiter herab, und Infekte reduzierten sowohl die Zahl der Granulozyten als auch jene der Thrombozyten. Besonders ausgeprägt war der Plättchensturz bei gleichzeitigem Bestehen beider Komplikationen. Tatsächlich starben 2 Patienten an alleiniger Blutung, 1 an einem isolierten Infekt und

4 an durch Infekte komplizierten Blutungen. Für die Behandlung ergibt sich daraus die Konsequenz, dass Infekte neben Antibiotika die Zufuhr von Frischblut oder Plättchenkonzentraten erfordern.

Unter den hämatologischen Besonderheiten ist das erhöhte mittlere Erythrozytenvolumen zu erwähnen. Die Ursache dafür ist nicht bekannt. Die Annahme einer Reifungsstörung wird durch die Vermehrung der Erythrozytenporphyrine nahegelegt und durch die verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit unterstützt. Andererseits ist die Stimulation durch Erythropoietin bei aplastischer Anämie besonders intensiv [20], was die Bildung von Makrozyten zur Folge hat, denen ebenfalls eine verkürzte Lebensdauer zugeschrieben wurde. Die relative Vermehrung des fetalen Hämoglobins bei erworbener aplastischer Anämie ist bekannt [1, 31]. Eine besonders hohe absolute Menge HbF wurde mit günstiger prognostischer Bedeutung in Verbindung gebracht [6]; die kleine Zahl der von uns durchgeführten Messungen erlaubte keine diesbezügliche Beurteilung. Fast ausnahmslos war das Serumeisen zeitweise stark vermehrt, wohl im Zusammenhang mit der transfusionsbedingten Eisenüberladung des Organismus und der Inaktivität der Erythropoiese. Die meist tiefen Serumbilirubinwerte spiegeln die Reduktion des Erythrozytenvolumens und damit des Pigmentkatabolismus wider. Passagere Hyperbilirubinämie kann hepatischer Genese sein, aber auch Ausdruck ineffektiver Erythropoiese [29], auf welche ein gesteigerter Plasmaeisenumsatz bei vermindertem Einbau von Radioeisen in die Erythrozyten hinweist [17].

Die erworbene aplastische Anämie verläuft im allgemeinen chronisch. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der 10 verstorbenen Patienten betrug beinahe 2 Jahre. Ein einziger Fall verlief akut und führte nach 6wöchiger Beobachtungsdauer zum Tode. Keiner dieser Patienten zeigte je eine anhaltende Besserung des hämatologischen Befundes. Auf der anderen Seite liess die Erholung der Markfunktion stets lange auf sich warten. Neun Patienten (knapp 40%) erlebten die Normalisierung mindestens einer Zellreihe. In 8 Fällen betraf dies die Hämoglobinkonzentration, in 5 die Granulozytenzahl und lediglich in 2 die Thrombozytenzahl. Dabei bestätigte sich die Erfahrung, dass die Erholung der Erythropoiese und der Granulopoiese jener der Thrombopoiese vorangeht; zwischen Diagnosestellung und Normalisierung verstrichen im Mittel 286, 303 bzw. 1380 Tage. Ein einziger Fall mit Markschädigung nach Goldbehandlung einer chronischen Polyarthrits ging nach 7monatiger Panzytopenie und 42monatiger Teilremission in Heilung über [9].

Die meisten der 23 Patienten wurden wiederholt mit Kortikosteroiden und Androgenen behandelt. Da ein einheitlicher Therapieplan fehlte, kam die systematische Analyse der Behandlungserfolge nicht in Frage. Die Wirksamkeit der beiden Steroidhormone wird aber heute allgemein bejaht [2, 18, 32, 35]. Über den Wirkungsmechanismus ist wenig bekannt. Ein Effekt der

Kortikosteroide wird in der symptomatischen Besserung thrombopenischer Blutungen gesehen. Dem Verständnis der Kortisonwirkung auf die Markfunktion stehen noch Widersprüche entgegen. So führt Adrenalectomie im Tierversuch zur signifikanten Verminderung des Erythrozytenvolumens [7], während Kortison die Erythropoiese in vivo hemmt [10]. Der kortisoninduzierten Granulozytose liegen sicher die verlängerte intravaskuläre Verweildauer der Zellen sowie die Verlagerung der medullären Zellreserve in die Peripherie zugrunde [4]. Schliesslich bildet die Steigerung der Erythropoietinbildung, auch wenn bereits erhöhte Erythropoietintiter vorliegen [25], sicher einen, vielleicht den entscheidenden Effekt der Androgene.

In unserem Krankengut zeigte sich eine signifikante Beziehung zwischen dem Therapieerfolg und dem Zeitpunkt der hämatologischen Besserung. Als solche wurden die Verminderung des Transfusionsbedarfs um die Hälfte, der Anstieg der Hämoglobinkonzentration um 25% oder die Verdoppelung der Granulozyten- oder Thrombozytenzahl gewertet. Rasch eintretende Erholung, durchschnittlich 50 Tage nach Behandlungsbeginn, war meist von kurzer Dauer; später erfolgende Besserung, durchschnittlich nach 180 Tagen, erwies sich in der Mehrzahl der Fälle als konstant. Darüber hinaus war im Ausmass der Retikulozytenzunahme zwischen vorübergehend und anhaltend gebesserten Patienten ein signifikanter Unterschied vorhanden. Die ersteren steigerten die Retikulozytenzahlen von durchschnittlich 0,61 auf 0,81%, die letzteren von 0,38 auf 1,55%. Es bestätigt sich damit die massgebende Bedeutung der Erythropoiese als Gradmesser des Funktionszustandes des Marks als Ganzes.

Zuverlässige Angaben über die Dosisabhängigkeit der Therapieerfolge liessen sich nicht gewinnen. Immerhin ist bemerkenswert, dass die Überlebensrate derjenigen Patienten, die mit Prednison Dosen von weniger als 30 mg pro Tag behandelt worden waren, signifikant schlechter war als jene der mit höheren Dosen behandelten. Praktisch bedeutsam ist, dass die Frequenz von Blutungen und Infekten durch die Kortikosteroidmedikation keine Veränderung erfuhr. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass Patienten mit tiefen Thrombozytenzahlen und entsprechender Blutungstendenz eher Kortikosteroide erhielten als solche ausserhalb des «Gefahrenbereichs». Auch die scheinbar von der Steroidzufuhr unabhängige Häufigkeit der Infektepisode vermittelt ein unvollständiges Bild, da die Gesamtsummen der Therapieperioden und der Behandlungspausen ohne Berücksichtigung blieben.

Von den speziellen Behandlungsformen bedarf die Verabreichung von Phytohämagglutinin der Erwähnung [15]. In Übereinstimmung mit den Erfahrungen anderer Autoren [28] war bei keinem von 5 Fällen eine Besserung der hämatologischen Situation zu beobachten. Ein Patient mit Markschädigung nach Goldtherapie erhielt während Monaten EDTA-Infusionen und BAL-Injektionen [9]. Die in einem einzigen Fall

durchgeführte Splenektomie war von signifikanter, aber nur vorübergehender Besserung gefolgt. Dieser Eingriff scheint uns vor allem dann berechtigt, wenn ein gesteigerter Untergang von Blutzellen in der Milz objektiviert wurde. Allerdings mag die Splenektomie bereits durch den Wegfall der physiologischen Zellsequestration einen geringen, aber vielleicht entscheidenden Anstieg der Zellzahlen nach sich ziehen. Schliesslich soll die Wirksamkeit über längere Zeit wiederholter Plättchentransfusionen verbessert werden [8].

Die klinische Präsentation der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie als aplastische Anämie ist bekannt. Über den Ausgang einer medikamentös bedingten Markschädigung in eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie wurde ebenfalls berichtet [27]. LEWIS und DACIE [22] äusserten sogar die Vermutung, dass sich hinter 10–15% aller aplastischen Anämien tatsächlich eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie verbirgt. Die diesbezügliche systematische Untersuchung unseres Krankengutes ergab in 13 Fällen keinen einzigen positiven Befund. Von den 3 verwendeten Methoden erwies sich der Wärmeresistenztest nach HEGGLIN und MAIER [14] als wenig spezifisch; er fiel in 3 Blutproben positiv aus, während der Sugar Water Test nach HARTMANN [12] und der Acidified Serum Test nach HAM [11] stets ein negatives Resultat ergaben. Die Annahme von DACIE fand damit an unserem Krankengut keine Bestätigung.

- AKSOY M. und SEÇER F.: Fetal hemoglobin in acquired aplastic anaemia. *Acta haemat. (Basel)* 32, 188 (1964).
- ALLEN D. M., FINE M. H., NECHES T. F. und DAMESHEK W.: Oxymetholone therapy in aplastic anemia. *Blood* 32, 83 (1968).
- Aplastic anemia. Leading article. *Brit. med. J.* 1965/I, 1010.
- BISHOP C. R., ATHENS J. W., BOGGS D. R., WARNER H. R., CARTWRIGHT G. E. und WINTROBE M. M.: Leukokinetic studies. XIII. A non-steady-state kinetic evaluation of the mechanism of cortisone-induced granulocytosis. *J. clin. Invest.* 47, 249 (1968).
- BITHELL T. C. und WINTROBE M. M.: Drug-induced aplastic anemia. *Sem. Hemat.* 4, 194 (1967).
- BLOOM G. E. und DIAMOND L. K.: Prognostic value of fetal hemoglobin levels in acquired aplastic anemia. *New Engl. J. Med.* 278, 304 (1968).
- BOZZINI C. E., BARRIO RENDA M. E. und KOFOED J. K.: Erythrokinetics in adrenalectomized dogs. *Acta physiol. lat.-amer.* 18, 304 (1968).
- FLATOW F. A. und FREIREICH E. J.: Effect of splenectomy on the response to platelet transfusion in three patients with aplastic anemia. *New Engl. J. Med.* 274, 242 (1966).
- GANZONI A. und BÖHNI P.: Panmyelopathie nach Goldbehandlung der primär-chronischen Polyarthrit. Pathogenetische Aspekte der Goldschäden. *Schweiz. med. Wschr.* 95, 1390 (1965).
- GORDON A. S., MIRAND E. A. und ZANJANI E. D.: Mechanism of prednisolone action in erythropoiesis. *Endocrinology* 81, 363 (1967).
- HAM T. H.: Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: study of mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium. *New Engl. J. Med.* 217, 915 (1937).
- HARTMANN R. C. und JENKINS D. E. jr.: The sugar water test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New Engl. J. Med.* 275, 155 (1966).
- HASHIMOTO M.: Bone marrow aregenerative anemia in 66 autopsy cases. *Xth Congr. Int. Soc. Haemat.* 1966.
- HEGGLIN R. und MAIER C.: The heat resistance of erythrocytes. *Amer. J. med. Sci.* 207, 624 (1944).
- HUMBLE J. G.: The treatment of aplastic anemia with phytohaemagglutinin. *Lancet* 1964/I, 1345.
- ISRAELS M. C. G. und WILKINSON J. F.: Idiopathic aplastic anaemia. Incidence and management. *Lancet* 1961/I, 63.
- KESSE-ELIAS M., GYFTAKI E., ALEVIZOU-TERZAKI V. und MALAMOS B.: ^{59}Fe and ^{51}Cr studies in aplastic anaemia and myelosclerosis. *Acta haemat. (Basel)* 39, 139 (1968).
- KILLANDER A., LUNDMARK K.-M. und SJÖLIN S.: Idiopathic aplastic anaemia in children. *Acta paediat. scand.* 58, 10 (1969).
- KNOSPE W. H., BLOM J. und CROSBY W. H.: Regeneration of locally irradiated bone marrow. II. Induction of regeneration in permanently aplastic medullary cavities. *Blood* 31, 400 (1968).
- LANGE R. D., MCCARTHY J. M. und GALLAGHER N. I.: Plasma and urinary erythropoietin in bone marrow failure. *Arch. intern. Med.* 108, 94 (1961).
- LEWIS S. M.: Course and prognosis in aplastic anaemia. *Brit. med. J.* 1965/I, 1027.
- LEWIS S. M. und DACIE J. V.: The aplastic anaemia – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome. *Brit. J. Haemat.* 13, 236 (1967).
- MENTEN M. L., JUNGE J. und GREEN M. H. J.: A coupling histochemical azo dye test for alkaline phosphatase in the kidney. *Biol. Chem.* 153, 471 (1944).
- MOHLER D. N. und LEAVELL B. S.: Aplastic anemia: an analysis of 50 cases. *Ann. intern. Med.* 49, 326 (1958).
- MOORES R. R., WRIGHT C.-S., COLLINS L. R., GARDNER E., LEWIS J. P. und SMITH L. L.: Stimulation of erythropoietin by androgen in the human. *Scand. J. Haemat.* 5, 415 (1968).
- MORGAN E. H. und CARTER G.: Plasma iron and iron binding capacity levels in health and disease: with an improved method for the estimation of plasma iron concentration and total iron binding capacity. *Aust. Ann. Med.* 9, 309 (1960).
- QUAGLIANA J. M., CARTWRIGHT G. E. und WINTROBE M. M.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria following drug-induced aplastic anemia. *Ann. intern. Med.* 61, 1045 (1964).
- RETIEF F. P., WASSERMANN H. P. und HOFMEYER N. G.: Phytohaemagglutinin in aplastic anaemia. *Lancet* 1964/II, 1343.
- SCHILLER M., RACHMILEWILTZ E. A. und ISAK G.: Pancytopenia with hypercellular hemopoietic tissue. *Isr. J. med. Sci.* 5, 69 (1969).
- SCOTT J. C., CARTWRIGHT G. E. und WINTROBE M. M.: Acquired aplastic anemia: An analysis of 39 cases and review of the pertinent literature. *Medicine* 38, 119 (1959).
- SHAHIDI N. T., GERALD P. S. und DIAMOND L. K.: Alkali-resistant hemoglobin in aplastic anemia of both acquired and congenital types. *New Engl. J. Med.* 266, 117 (1962).
- SILINI S. J. und FIRKIN B. G.: An analysis of hypoplastic anaemia with special reference to the use of oxymetholone («Adroyd») in its therapy. *Aust. Ann. Med.* 17, 224 (1968).
- STRAUB P. W. und FRICK P. G.: Prognose und Therapie der chronischen idiopathischen und toxischen Pancytopenie. *Schweiz. med. Wschr.* 95, 1250 (1965).
- VESELL E. S. und PAGE J. G.: Genetic control of drug levels in man: phenylbutazone. *Science* 159, 1479 (1968).
- VINCENT P. C. und DE GRUCHY G. C.: Complication and treatment of acquired aplastic anemia. *Brit. J. Haemat.* 13, 977 (1967).
- WINTROBE M. M.: The problems of drug toxicity in man – a view from the hematopoietic system. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 123, 316 (1965).
- WINTROBE M. M.: Clinical hematology. Lea & Febiger, Philadelphia 1967.
- WU A. M., TILL J. E., SIMINOVITCH L. und MCCULLOCH E. A.: A cytological study of the capacity for differentiation of normal hemopoietic colony-forming cells. *J. Cell Physiol.* 69, 177 (1967).

